

A rectangular box with a textured, marbled background containing the word "EDITORIAL" in a bold, serif font.

## Inhibidores de la enzima convertora de angiotensina y antagonistas de receptores de angiotensina II en insuficiencia cardíaca

*Palabras clave:* Insuficiencia cardíaca, inhibidores de enzima convertora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II.

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome con una prevalencia que va en aumento por el envejecimiento poblacional y la mayor supervivencia de pacientes con cardiopatía isquémica e hipertensión arterial. Afecta hasta el 10 % de los individuos > 65 años<sup>1</sup> y en este grupo es la primera causa de ingresos hospitalarios de urgencia.<sup>2</sup> Los pacientes con IC tienen un aumento de la actividad del sistema adrenérgico (SA) y del sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA), tratan de compensar la disminución de la función contráctil ventricular.

¿Son útiles los inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (IECA) en la IC?

¿Existen suficientes evidencias?

El empleo de inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (IECA) que evitan la formación de angiotensina II (A-II) a partir de angiotensina I, ha logrado la disminución fehaciente de la mortalidad, los ingresos y los síntomas (ensayos SOLVD,<sup>3</sup> CONSENSUS<sup>4</sup> y V-HeFT II<sup>5</sup> con el empleo del enalapril) en una amplia gama de pacientes con IC o función VI deprimida.

Una revisión sistemática demostró que la disminución en la mortalidad con el empleo de IECA vs. placebo era alrededor del 25 %.<sup>6</sup> Además, se han documentado los beneficios en pacientes con IC posinfarto agudo del miocardio (ensayos SAVE,<sup>7</sup> AIRE,<sup>8</sup> TRACE<sup>9</sup> y SMILE<sup>10</sup>) con el empleo de captopril, vamiptil, trandolapril, y cofenoril, respectivamente, incluso tratado las primeras 24 h (estudios AIRE,<sup>8</sup> GISSI-3<sup>11</sup> con lisinopril,<sup>12</sup> ISIS-4, con captopril). Se recomienda usar IECA no en la mayoría, sino en todos los pacientes con IC que no tengan contraindicaciones (clase I, nivel de evidencia A).<sup>13</sup>

¿Por qué entonces, sería necesario bloquear los receptores A-II, en un paciente que ya recibe un IECA?

Se ha demostrado formación hística de A-II a partir de sistemas enzimáticos como las quinasas y proteasas séricas como la catépsina G, que "escapan" del bloqueo con IECA, lo que sugiere un beneficio

potencial de neutralizar los efectos de la A-II al nivel de la membrana celular, además de la inhibición con IECA al nivel sistémico. Existen 2 receptores de A-II: los tipo 1(AT-1) y 2 (AT-2). La mayoría de las acciones nocivas de la A-II son por su efecto sobre los AT-1. Los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) bloquean selectivamente el AT-1 y queda suficiente A-II para unirse a los AT-2, lo cual: 1. Pudiera ser bueno, si creemos que la hipertrofia es perjudicial o 2. Pudiera ser malo, si pensamos que la apoptosis es un proceso dañino.

Los ARA II no aumentan los niveles de bradikina, que es la responsable de la tos y el angioedema provocado por los IECA.

¿Es superior el uso de ARA-II al de los IECA en estos pacientes?

El estudio ELITE,<sup>14</sup> que enfrentó captopril vs. losartan, demostró que la elevación de creatinina sérica era igual en ambos grupos, sorpresivamente el tratamiento con losartan logró reducir en 46 % la mortalidad total, pero esto era un objetivo secundario. Se diseñó entonces el estudio ELITE II,<sup>15</sup> cuyo propósito primario fue comparar directamente ambos fármacos y no encontró diferencias en la mortalidad total ni por muerte súbita, aunque, como en el estudio anterior, el losartan fue significativamente mejor tolerado (tos 0,3 vs. 2,7 p<0,001). La posibilidad de hipotensión sintomática, efectos adversos renales y el riesgo de hiperpotasemia fue similar para ambos medicamentos.

¿Existen beneficios al añadir un ARA-II al tratamiento convencional con IECA, betabloqueadores y diuréticos?.

## Recomendaciones

En el estudio Val-HeFT,<sup>16</sup> 5 010 pacientes fueron aleatorizados a valsartan o placebo, con terapia convencional de fondo (93 % usaba IECA, 86 % diuréticos y 35 % betabloqueadores). No se demostró beneficio añadido en la mortalidad total con el uso combinado de IECA + valsartan. El punto combinado de mortalidad y morbilidad sí disminuyó modestamente un 13,2 %.

Análisis de subgrupos mostraron una disminución del 33 % en la mortalidad de 366 pacientes (7 %) que no toleraban un IECA. Importante fue el aumento de la mortalidad de un 42 % en aquellos que recibían un IECA + un betabloqueador.

En pacientes con IMA reciente se comparó captopril vs. losartan, (estudio OPTIMAAL)<sup>17</sup> y no hubo diferencias en la mortalidad por todas las causas, pero losartan provocó más muertes cardiovasculares (420 vs. 363 p= 0,03). Están pendientes los resultados del estudio VALIANT<sup>18</sup> con valsartan en IC pos IMA que ya ha reclutado más de 15 000 pacientes. Aparecen, entonces, las recomendaciones siguientes:<sup>13</sup>

1. Uso de ARA II en pacientes tratados con digoxina, diuréticos y betabloqueadores que no toleran IECA por tos o angioedema (clase IIa, nivel de evidencia A).

2. Adición de un ARA II a un IECA (clase IIb, evidencia B).
3. Uso de ARA II en lugar de un IECA en pacientes que toleran o no han recibido un IECA (clase III evidencia B).
4. Empleo de un ARA II antes que un betabloqueador, en pacientes que ya reciben un IECA (clase III, evidencia A).

¿Hay nuevas evidencias?

El programa CHARM se presentó en septiembre de 2003. Un total de 7 601 pacientes fueron ubicados en 3 estudios para comparar candesartan vs. placebo, todos tenían un objetivo primario combinado de muerte cardiovascular o ingreso por IC. El CHARM-ADDED<sup>19</sup> Trial incluyó 2 548 pacientes, de los cuales el 55 % usaba betabloqueadores y el 17 % espirolactona.

Se logró una disminución significativa del 15 % ( $p = 0,011$ ). Este resultado favorable se opone al conocimiento que se tenía hasta el estudio Val-HeFT comentado. El CHARM-Alternative Trial<sup>20</sup> enroló 2 028 pacientes intolerantes a IECA y alcanzó una reducción del 33 % ( $p = 0,0004$ ). El brazo CHARM-Preserved Trial<sup>21</sup> reunió 3 032 pacientes con disfunción diastólica y, aunque no disminuyó la mortalidad, sí hubo menos ingresos (402 vs. 566  $p = 0,014$ ).

Pensamos que a pesar de las prometedoras y aparentemente ideales cualidades farmacológicas, los ARA II no han podido demostrar su superioridad con respecto a los IECA en la IC. Los numerosos y concluyentes avales científicos de la eficacia de los IECA los hace indicados de entrada. Según el estudio CHARM, la combinación de ARA II + IECA + betabloqueadores (triple terapia) puede ofrecer beneficios adicionales en la atención de la IC. Quizá, a partir de ahora, en espera de las nuevas Guías de IC, en un paciente ingresado con clase III, que ya recibe terapia estándar y sigue sintomático, estemos más seguros de añadir un ARA-II (candesartan), a dosis elevadas (hasta 32 mg/d). El problema de los costos al añadir un ARA-II, en un individuo que ya estaría tomando 6 o 7 drogas debe ser tomado en cuenta. No sabemos tampoco si se trata de un efecto de clase o los resultados con candesartan no serían reproducibles con otros ARA-II. La terapia con betabloqueadores, su inicio y ajuste requieren conocimientos, es perfectamente abordable y no se debe abandonar para usar IECA +Ara II de más fácil seguimiento (creatinina, potasio sérico). Finalmente, pensamos que aunque es válido buscar nuevas opciones terapéuticas, debemos emplear más y mejor las ya probadas.

## Referencias bibliográficas

1. Kannel WB, Plehn JF, Cuppler LA. Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study. *Am Heart J* 1988;115:869-75.
2. Lenfant C. Report of the Task Force on Research in Heart Failure Circulation 1994;90:118-23.
3. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of hart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
4. The Consensus Trial Study Group. Effect of Enalapril on mortality in Severe heart failure; results

- of the Co-operative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
5. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-10.
  6. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE- inhibitor Therapy in patients with heart failure or left- ventricular dysfunction: A systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355:1575-81.
  7. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al, Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction result of the Survival and ventricular Enlargement (save) trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
  8. The acute infarction Ramipril Efficacy (Aire) Study investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
  9. Kober L, Tor-Pedersen C, Caresn JE, Bagger H, Eliassen P, Lynborg K, et al. A Clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitortrandolapril in patients with left ventricular dysfunction myocardial infarction Trandolapril cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995,333:1670-6.
  10. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial infarction long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigations. *N Engl J Med* 1995;332:80-5.
  11. Gruppo italiano per lo Studio della Sopravivenza nell infarto Miocardico GISSI-3; Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and Together on 6 week mortality and ventricular function after acute myocardial Infarction. *Lancet* 1994;343:1115-22.
  12. The ISIS-4 Collaborative group. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,0050 patients with suspected myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-84.
  13. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of Chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol* 2001,38:2101-13.
  14. The ELITE group Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of losartan in the Elderly Study ELITE).*Lancet* 1997;349:747-52.
  15. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial Losartan Heart Failure Survival Study. ELITE-II. *Lancet* 2000;355:1582-7.
  16. Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl Med* 2001;345:1667-75.
  17. Dickstein K, Kjekshus J. OPTMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction. *Lancet* 2002; 360:752-60.
  18. Velazquez Ef, Pfeffer MA, McMurray JV, Maggioni AP, Rouleau JL, Van de Werf F, et al, Valsartan in acute myocardial infarction (VALIANT) trial: baseline characteristics in context.

Eur J Heart Fail 2003;5:537-44.

19. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function. Taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM-Added trial. Lancet 2003;362:767-71.
20. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003;362:772-6.
21. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 2003;362:777-81.

Recibido: 27 de noviembre de 2003. Aprobado: 22 de enero de 2004.

*Dr. José Eugenio Negrín Expósito.*  
Especialista de I Grado en Medicina Interna.  
Miembro del Grupo de Cardiopatía Isquémica  
Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras"

**[Índice Siguiente](#)**